ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luveris 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 75 UI di lutropina alfa (ormone luteinizzante umano ricombinante, r-hLH).
Lutropina alfa è prodotta da cellule Ovariche di Criceto Cinese (CHO) modificate geneticamente.

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Aspetto della polvere: pastiglia di liofilizzato bianco.
Aspetto del solvente: soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione ricostituita è 7,5 - 8,5.

Altri confezionamenti rispetto alle fiale devono essere presi in considerazione per l’autosomministrazione da parte dei pazienti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Luveris, in associazione con una preparazione a base di ormone follicolo stimolante (*Follicle Stimulating Hormone*, FSH), è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone*, LH) ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Luveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell’infertilità.

<u>Posologia</u>
In donne con insufficienza di LH ed FSH, l’obiettivo della terapia con Luveris in associazione con FSH è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graff maturo dal quale verrà liberato l’ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin,* hCG). Luveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere simultaneamente ad FSH. Poiché queste pazienti sono amenorroiche e hanno una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Luveris deve essere somministrato in concomitanza con follitropina alfa.

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa (cioè 1 flaconcino di Luveris) al giorno e 75 - 150 UI di FSH.

Negli studi clinici è stato dimostrato che Luveris aumenta la sensibilità ovarica alla follitropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 - 14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24 - 48 ore dopo l'ultima iniezione di Luveris ed FSH, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina (IUI).

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana
Non esistono indicazioni per l'uso specifico di Luveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di Luveris nelle pazienti anziane non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica
Sicurezza, efficacia e farmacocinetica di Luveris in pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Luveris nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione
Luveris va utilizzato per via sottocutanea. La prima iniezione di Luveris deve essere eseguita sotto la supervisione diretta di un medico. La polvere deve essere ricostituita immediatamente prima dell'uso con il solvente fornito. L'autosomministrazione del medicinale deve essere eseguita solo da pazienti ben motivate, adeguatamente istruite e che possano consultarsi con un esperto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Luveris è controindicato in pazienti con:
- ipersensibilità alle gonadotropine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Luveris non deve essere impiegato laddove vi siano condizioni in cui sia impossibile condurre una gravidanza normale, ad esempio in caso di:
- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l'infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. Inoltre le pazienti devono essere valutate per verificare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenale e iperprolattinemia ed essere opportunamente trattate per tali patologie.

Porfiria
In pazienti con porfiria o anamnesi familiare di porfiria, Luveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. Il peggioramento o una prima manifestazione di questa condizione potrebbe richiedere la cessazione del trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)
Un determinato grado di ingrossamento ovarico è un effetto previsto della stimolazione ovarica controllata. È più comunemente osservato nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e di solito regredisce senza trattamento.

A differenza dell'ingrossamento ovarico senza complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con livelli crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, livello sierico elevato di steroidi sessuali e aumento della permeabilità vascolare che può comportare un accumulo di liquido nelle cavità peritoneali, pleuriche e, raramente, in quelle pericardiche.

Manifestazioni lievi di OHSS possono comprendere dolori addominali, distensione e disagio addominale, oppure ingrossamento ovarico. L'OHSS moderata può inoltre presentarsi con nausea, vomito, evidenza ecografica di ascite o marcato ingrossamento ovarico.

L'OHSS grave inoltre include sintomi quali grave ingrossamento ovarico, aumento di peso, dispnea o oliguria. La valutazione clinica potrebbe rivelare segni quali ipovolemia, emoconcentrazione, squilibrio elettrolitico, ascite, effusioni pleuriche o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, l'OHSS grave può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici, come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

Fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS includono l'età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell'ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in modo assoluto o in rapido aumento ed episodi precedenti di OHSS, numero elevato di follicoli ovarici in sviluppo e numero elevato di ovociti recuperati nei cicli di riproduzione assistita.

L'aderenza al dosaggio raccomandato di Luveris e di FSH e allo schema posologico può minimizzare il rischio di iperstimolazione ovarica. Per un'identificazione precoce dei fattori di rischio si consiglia il monitoraggio dei cicli di stimolazione tramite ecografie, e dosaggi dell'estradiolo.

Esistono evidenze che suggeriscono che hCG gioca un ruolo chiave nell'indurre l'OHSS e che la sindrome potrebbe essere più grave e più prolungata in caso di gravidanza. Per questo motivo, se si verificano segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di evitare la somministrazione di hCG e di consigliare alla paziente di astenersi dal coito o di utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. Poiché l'OHSS potrebbe progredire rapidamente (entro 24 ore) o in diversi giorni e diventare un grave evento medico, le pazienti vanno seguite per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

L'OHSS lieve o moderata di solito si risolve spontaneamente. Se si verifica OHSS grave, si raccomanda di interrompere il trattamento con gonadotropine se è ancora in corso e di ospedalizzare la paziente e avviare una terapia appropriata.

Torsione ovarica
La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadrotopine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovario causati da un limitato afflusso di sangue possono essere limitati mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla
Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanza e nascite multiple è maggiore rispetto al concepimento naturale. Nella maggior parte dei casi i concepimenti multipli sono gemellari. Le gravidanze multiple, specialmente di ordine elevato, sono a maggiore rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple di ordine superiore, si raccomanda di monitorare attentamente la risposta ovarica.

In pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (*Assisted Reproductive Technology*, ART) il rischio di gravidanza multipla è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Interruzione della gravidanza
L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione, rispetto al concepimento naturale.

Gravidanza ectopica
Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanza ectopica, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità. È stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche superiore dopo ART rispetto alla popolazione generale.

Malformazioni congenite
La prevalenza di malformazioni congenite dopo l'ART potrebbe essere leggermente maggiore che dopo concepimenti spontanei. Ciò potrebbe essere correlato a differenti caratteristiche dei genitori (età materna, fattori genetici) alle procedure ART e alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici
Nelle donne con sindrome tromboembolica recente o in corso o nelle donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per eventi tromboembolici, ad esempio anamnesi personale o familiare, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea >30 Kg/m^2), il trattamento con gonadotropine potrebbe ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di manifestazione di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa, come la OHSS, induce un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Neoplasie dell'apparato riproduttivo
Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Luveris non deve essere somministrato con altre specialità medicinali nella stessa siringa, ad eccezione della follitropina alfa per la quale sono stati effettuati degli studi che dimostrano che la

somministrazione congiunta dei due farmaci non altera significativamente l'attività, la stabilità, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei principi attivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono indicazioni per l'uso di Luveris durante la gravidanza.
I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa delle gonadotropine sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di Luveris. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti ad escludere un effetto teratogeno di Luveris.

Allattamento
Luveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità
Luveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione con FHS (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Luveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Luveris viene utilizzato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione a follitropina alfa. In questo contesto è difficile attribuire gli eventi avversi all'una o all'altra sostanza utilizzata.

In uno studio clinico sono state riportate reazioni locali al sito di iniezione (ematoma, dolore, arrossamento, prurito o gonfiore) di grado lieve o moderato, rispettivamente nella percentuale del 7,4% e dello 0,9% delle iniezioni. Non sono state riportate reazioni locali di grado severo.

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è stata osservata in una percentuale inferiore al 6% delle pazienti trattate con Luveris. Non è stato riportato alcun caso di OHSS di grado severo (paragrafo 4.4).

In rare circostanze, alla terapia con gonadotropina umana della menopausa, sono stati associati torsione degli annessi (una complicazione dell'ingrossamento ovarico) ed emoperitoneo.
Sebbene queste reazioni avverse non sono state osservate, esiste la possibilità che esse si verifichino anche con Luveris.

Si possono verificare anche gravidanze ectopiche, soprattutto in donne con storia di precedenti disturbi alle tube.

Elenco delle reazioni avverse
La frequenza è espressa secondo la seguente convenzione:

molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100, <1/10)
non comune (≥1/1.000, <1/100)
raro (≥1/10.000, <1/1.000)
molto raro (<1/10.000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le seguenti reazioni avverse potrebbero essere osservate dopo la somministrazione di Luveris.

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: reazioni di ipersensibilità da lieve a grave, tra cui reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso
Comuni: cefalea.

Patologie vascolari
Molto rari: tromboembolia, di solito associata ad OHSS grave.

Patologie gastrointestinali
Comuni: dolore addominale, disagio addominale, nausea, vomito, diarrea.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Comuni: OHSS lieve o moderata (compresa la sintomatologia associata), ciste ovarica, dolore al seno, dolore pelvico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comuni: reazione al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione al sito di iniezione).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti. Tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS, come descritto ulteriormente nel paragrafo 4.4.

La somministrazione di dosi singole fino a 40.000 UI di lutropina alfa in volontarie sane non ha causato reazioni avverse gravi ed è stata ben tollerata.

Trattamento
Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine.
Codice ATC: G03GA07

La lutropina alfa è un ormone umano luteinizzante ricombinante (r-hLH), una glicoproteina composta dalle subunità α e β unite da legami non covalenti. L'ormone luteinizzante (LH) si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) e sulle cellule testicolari di Leydig, ad un recettore che condivide con l'ormone gonadotropina corionica umana (hCG). Questo recettore transmembranario LH/CG fa parte della superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G; nello specifico, questo recettore ha un grande dominio extracellulare. *In vitro* l'affinità di legame dell'hLH ricombinante ai recettori LH/CG su cellule tumorali di Leydig (MA10) è intermedia tra quella dell'hCG e quella dell'hLH ipofisario, ma entro lo stesso ordine di magnitudo.

Nelle ovaie, durante la fase follicolare, l'LH stimola le cellule della teca alla secrezione degli androgeni, che verranno usati come substrati dall'enzima aromatasi della cellula della granulosa per produrre estradiolo, supportando lo sviluppo follicolare indotto dall'FSH. A metà ciclo, alti livelli di LH provocano la formazione del corpo luteo e l'ovulazione. Dopo l'ovulazione, l'LH stimola la produzione di progesterone nel corpo luteo incrementando la conversione del colesterolo in pregnenolone.

Nella stimolazione dello sviluppo follicolare nelle donne anovulatorie con deficit di LH ed FSH, l'effetto primario dovuto alla somministrazione di lutropina alfa è un incremento della secrezione di estradiolo da parte dei follicoli, la cui crescita è stimolata dall'FSH.

Negli studi clinici le pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato il 70 - 75% per ciclo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della lutropina alfa è stata studiata in donne volontarie sottoposte a desensibilizzazione ipofisaria con dosaggi da 75 UI fino a 40.000 UI. Il profilo di farmacocinetica della lutropina alfa è simile a quello dell'hLH di origine urinaria.

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 60%.

Distribuzione
Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è di circa 10-14 l. Il tempo medio di permanenza è di circa 5 ore.

La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'area sotto la curva (AUC), che è direttamente proporzionale alla dose somministrata. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta di Luveris è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo. Non esiste interazione farmacocinetica con la follitropina alfa se somministrata simultaneamente.

Eliminazione
Dopo somministrazione sottocutanea di Luveris, la lutropina alfa viene eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 10-12 ore. Dopo somministrazione sottocutanea, l'emivita terminale è leggermente prolungata. La clearance corporea totale è di circa 2 l/h e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Come atteso in base alla natura di proteina eterologa dell'ormone, lutropina alfa ha evocato, dopo qualche tempo, negli animali da esperimento, una risposta anticorpale che ha ridotto i livelli di LH misurabili nel siero senza però prevenire completamente la sua azione biologica. Non sono stati osservati segni di tossicità riconducibili allo sviluppo di anticorpi contro la lutropina alfa.

La somministrazione ripetuta di lutropina alfa a ratte e coniglie gravide, alle dosi di 10 UI/kg/die ed oltre, ha causato alterazioni delle funzioni riproduttive con riassorbimento del feto e riduzione dell'acquisto di peso corporeo da parte delle gestanti. Comunque, non è stato osservato alcun effetto teratogenico correlato al farmaco in entrambi i modelli animali.

Altri studi hanno dimostrato che la lutropina alfa non è mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
saccarosio
sodio fosfato dibasico diidrato
sodio fosfato monobasico monoidrato
polisorbato 20
acido fosforico concentrato (per aggiustamento del pH)
sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
L-metionina
azoto

Solvente:
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere somministrato con altri prodotti nella stessa siringa, ad eccezione della follitropina alfa.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è confezionata in flaconcini da 3 ml in vetro neutro incolore (tipo I). I flaconcini sono sigillati con tappi in bromobutile protetti da ghiera e capsule di chiusura pre-tagliate in alluminio.
Il solvente è confezionato in flaconcini da 2 o da 3 ml di vetro neutro incolore (tipo I) con tappo in gomma rivestito in Teflon o in fiale da 2 ml in vetro neutro incolore (tipo I)

Confezioni da 1, 3 e 10 flaconcini con il numero corrispondente di flaconcini di solvente o fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo, da usare immediatamente dopo l’apertura e la ricostituzione.
La polvere deve essere ricostituita con il solvente prima dell’uso operando una leggera roteazione.
La soluzione ricostituita non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Luveris può essere ricostituito insieme alla follitropina alfa e somministrato congiuntamente in una sola iniezione.

In questo caso Luveris deve essere ricostituito per primo e poi utilizzato per ricostituire la polvere di follitropina alfa.

Per evitare l’iniezione di grossi volumi, un flaconcino di Luveris può essere ricostituito insieme ad una o due fiale/flaconcini di follitropina alfa da 37,5 UI, 75 UI o 150 UI, in 1 ml di solvente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/155/001 (1 flaconcino/ 1 fiala)
EU/1/00/155/002 (3 flaconcini/ 3 fiale)
EU/1/00/155/003 (10 flaconcini/ 10 fiale)
EU/1/00/155/004 (1 flaconcino/ 1 flaconcino)
EU/1/00/155/005 (3 flaconcini/ 3 flaconcini)
EU/1/00/155/006 (10 flaconcini/ 10 flaconcini)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 2000.
Data del rinnovo più recente: 30 novembre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luveris 450 UI soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 625 UI di lutropina alfa*.
Una penna preriempita multidose contiene 450 UI in 0,72 ml e consente la somministrazione di 6 dosi da 75 UI.
* ormone umano luteinizzante ricombinante (r-hLH) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida incolore.

Il pH della soluzione è 7,5 - 8,5. L'osmolarità è 250 - 450 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Luveris, in associazione con una preparazione a base di ormone follicolo stimolante (*Follicle Stimulating Hormone*, FSH), è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di ormone luteizzante (*Luteinising Hormone*, LH) ed FSH.
Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Luveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'infertilità.

Alle pazienti deve essere fornito il numero esatto di penne per il ciclo di trattamento a cui devono sottoporsi e devono essere loro illustrate le tecniche di iniezione corrette.

<u>Posologia</u>
In donne con insufficienza di LH ed FSH, l'obiettivo della terapia con Luveris in associazione con FSH è lo sviluppo di un singolo follicolo di Graff maturo dal quale verrà liberato l'ovocita dopo la somministrazione di gonadotropina corionica umana (*human Chorionic Gonadotropin,* hCG). Luveris deve essere somministrato con iniezioni giornaliere simultaneamente ad FSH. Poiché queste pazienti sono amenorroiche e hanno una ridotta secrezione endogena di estrogeni, il trattamento può iniziare in qualsiasi momento.

Luveris deve essere somministrato in concomitanza con follitropina alfa.

Il trattamento deve essere adattato in base alla risposta individuale della paziente che va valutata attraverso il monitoraggio ecografico delle dimensioni del follicolo e mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico raccomandato comincia con 75 UI di lutropina alfa al giorno e 75 - 150 UI di FSH.

Negli studi clinici è stato dimostrato che Luveris aumenta la sensibilità ovarica alla follitropina alfa. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato preferibilmente con incrementi di 37,5 UI - 75 UI ad intervalli di 7 - 14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta ottimale, 24 - 48 ore dopo l'ultima iniezione di Luveris ed FSH, è necessario somministrare 250 microgrammi di r-hCG oppure da 5.000 a 10.000 UI di hCG in dose unica. Si raccomanda alla paziente di avere rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo.

In alternativa, può essere eseguita una inseminazione intrauterina (IUI).

Al fine di evitare una insufficienza precoce del corpo luteo dopo l'ovulazione, dovuta alla carenza di sostanze ad attività luteotropa (LH/hCG), deve essere valutata l'opportunità di un supporto della fase luteale.

In caso di risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto e l'hCG non deve essere somministrato. Nel ciclo successivo il trattamento deve essere ripreso con dosaggi di FSH più bassi rispetto al ciclo precedente.

<u>*Popolazioni speciali*</u>

Popolazione anziana
Non esistono indicazioni per l'uso specifico di Luveris nella popolazione anziana. La sicurezza e l'efficacia di Luveris nelle pazienti anziane non sono state stabilite.

Compromissione renale ed epatica
Sicurezza, efficacia e farmacocinetica di Luveris in pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Luveris nella popolazione pediatrica.

<u>Modo di somministrazione</u>
Luveris va utilizzato per via sottocutanea. La prima iniezione di Luveris deve essere eseguita sotto la supervisione diretta di un medico. L'autosomministrazione del medicinale deve essere eseguita solo da pazienti ben motivate, adeguatamente istruite e che possano consultarsi con un esperto.

Per le istruzioni sulla somministrazione con la penna preriempita, vedere paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

Luveris è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità alle gonadotropine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella

Luveris non deve essere impiegato laddove vi siano condizioni in cui sia impossibile condurre una gravidanza normale, ad esempio in caso di:
- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento deve essere adeguatamente studiata l’infertilità di coppia e devono essere valutate le eventuali controindicazioni per la gravidanza. Inoltre, le pazienti devono essere valutate per verificare l’eventuale presenza di ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenale e iperprolattinemia ed essere opportunamente trattate per tali patologie.

Porfiria
In pazienti con porfiria o anamnesi familiare di porfiria, Luveris potrebbe aumentare il rischio di un attacco acuto. Il peggioramento o una prima manifestazione di questa condizione potrebbe richiedere la cessazione del trattamento.

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)
Un determinato grado di ingrossamento ovarico è un effetto previsto della stimolazione ovarica controllata. È più comunemente osservato nelle donne con sindrome dell’ovaio policistico e di solito regredisce senza trattamento.

A differenza dell’ingrossamento ovarico senza complicazioni, OHSS è una condizione che può manifestarsi con livelli crescenti di gravità. Comprende marcato ingrossamento ovarico, livello sierico elevato di steroidi sessuali e aumento della permeabilità vascolare che può comportare un accumulo di liquido nelle cavità peritoneali, pleuriche e, raramente, in quelle pericardiche.

Manifestazioni lievi di OHSS possono comprendere dolori addominali, distensione e disagio addominale, oppure ingrossamento ovarico. L’OHSS moderata può inoltre presentarsi con nausea, vomito, evidenza ecografica di ascite o marcato ingrossamento ovarico.

L’OHSS grave inoltre include sintomi quali grave ingrossamento ovarico, aumento di peso, dispnea o oliguria. La valutazione clinica potrebbe rivelare segni quali ipovolemia, emoconcentrazione, squilibrio elettrolitico, ascite, effusioni pleuriche o insufficienza polmonare acuta. Molto raramente, l’OHSS grave può essere complicata da torsione ovarica o eventi tromboembolici, come embolia polmonare, ictus ischemico o infarto del miocardio.

Fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di OHSS includono l’età giovanile, la massa corporea magra, la sindrome dell’ovaio policistico, dosi più elevate di gonadotropine esogene, livelli sierici di estradiolo elevati in modo assoluto o in rapido aumento ed episodi precedenti di OHSS, numero elevato di follicoli ovarici in sviluppo e numero elevato di ovociti recuperati nei cicli di riproduzione assistita.

L’aderenza al dosaggio raccomandato di Luveris e di FSH e allo schema posologico può minimizzare il rischio di iperstimolazione ovarica. Per un’identificazione precoce dei fattori di rischio si consiglia il monitoraggio dei cicli di stimolazione tramite ecografie e dosaggi dell’estradiolo.

Esistono evidenze che suggeriscono che hCG gioca un ruolo chiave nell’indurre l’OHSS e che la sindrome potrebbe essere più grave e più prolungata in caso di gravidanza. Per questo motivo, se si verificano segni di iperstimolazione ovarica, si raccomanda di evitare la somministrazione di hCG e di consigliare alla paziente di astenersi dal coito o di utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno 4 giorni. Poiché l’OHSS potrebbe progredire rapidamente (entro 24 ore) o in diversi giorni e diventare un grave evento medico, le pazienti vanno seguite per almeno due settimane dopo la somministrazione di hCG.

L’OHSS lieve o moderata di solito si risolve spontaneamente. Se si verifica OHSS grave, si raccomanda di interrompere il trattamento con gonadotropine se è ancora in corso e di ospedalizzare la paziente e avviare una terapia appropriata.

Torsione ovarica
La torsione ovarica è stata riportata dopo il trattamento con altre gonadrotopine. Ciò può essere associato ad altri fattori di rischio, come OHSS, gravidanza, operazione chirurgica addominale precedente, precedenti di torsione ovarica, ciste ovarica precedente o attuale, sindrome dell'ovaio policistico. Danni all'ovario causati da un limitato afflusso di sangue possono essere limitati mediante diagnosi precoce ed immediata detorsione.

Gravidanza multipla
Nelle pazienti sottoposte ad induzione dell'ovulazione, l'incidenza di gravidanza e nascite multiple è maggiore rispetto al concepimento naturale. Nella maggior parte dei casi i concepimenti multipli sono gemellari. Le gravidanze multiple, specialmente di ordine elevato, sono a maggiore rischio di esiti avversi materni e perinatali.

Per minimizzare il rischio di gravidanze multiple di ordine superiore, si raccomanda di monitorare attentamente la risposta ovarica.

In pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (Assisted Reproductive Technology, ART) il rischio di gravidanza multipla è correlato principalmente al numero di embrioni trasferiti, alla loro qualità e all'età della paziente.

Interruzione della gravidanza
L'incidenza di interruzione della gravidanza per aborto spontaneo o indotto è maggiore nelle pazienti che si sottopongono a stimolazione dello sviluppo follicolare per indurre l'ovulazione, rispetto al concepimento naturale.

Gravidanza ectopica
Le donne con storia di precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanza ectopica, sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo, sia con trattamenti per l'infertilità. È stata riportata una prevalenza di gravidanze ectopiche superiore dopo ART rispetto alla popolazione generale.

Malformazioni congenite
La prevalenza di malformazioni congenite dopo l'ART potrebbe essere leggermente maggiore che dopo i concepimenti spontanei. Ciò potrebbe essere correlato a differenti caratteristiche dei genitori (età materna, fattori genetici) o alle procedure ART e alle gravidanze multiple.

Eventi tromboembolici
Nelle donne con sindrome tromboembolica recente o in corso o nelle donne con fattori di rischio generalmente riconosciuti per eventi tromboembolici, ad esempio anamnesi personale o familiare, trombofilia o obesità grave (indice di massa corporea >30 Kg/m^2), il trattamento con gonadotropine potrebbe ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento o di manifestazione di tali eventi. In tali pazienti deve essere valutato il beneficio della somministrazione di gonadotropine in rapporto al rischio. Tuttavia va notato che la gravidanza stessa, come la OHSS, induce un incremento del rischio di eventi tromboembolici.

Neoplasie dell'apparato riproduttivo
Sono stati segnalati casi di neoplasie, sia benigne che maligne, dell'ovaio o altre neoplasie dell'apparato riproduttivo in donne sottoposte a ripetuti cicli di trattamento dell'infertilità. Non è stato ancora stabilito se il trattamento con gonadotropine incrementi o meno il rischio di questi tumori nelle donne infertili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

La somministrazione concomitante di lutropina alfa e follitropina alfa non altera significativamente l'attività, la stabilità, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei principi attivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono indicazioni per l'uso di Luveris durante la gravidanza.

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa delle gonadotropine sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno di Luveris. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti ad escludere un effetto teratogeno di Luveris.

Allattamento
Luveris non è indicato in fase di allattamento.

Fertilità
Luveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione con FHS (vedere paragrafo 4.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Luveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Luveris viene utilizzato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione a follitropina alfa. In questo contesto è difficile attribuire gli eventi avversi all'una o all'altra sostanza utilizzata.

In uno studio clinico sono state riportate reazioni locali al sito di iniezione (ematoma, dolore, arrossamento, prurito o gonfiore) di grado lieve o moderato, rispettivamente nella percentuale del 7,4% e dello 0,9% delle iniezioni. Non sono state riportate reazioni locali di grado severo.

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è stata osservata in una percentuale inferiore al 6% delle pazienti trattate con Luveris. Non è stato riportato alcun caso di OHSS di grado severo (paragrafo 4.4).

In rare circostanze, alla terapia con gonadotropina umana della menopausa, sono stati associati torsione degli annessi (una complicazione dell'ingrossamento ovarico) ed emoperitoneo. Sebbene queste reazioni avverse non sono state osservate, esiste la possibilità che esse si verifichino anche con il Luveris.

Si possono verificare anche gravidanze ectopiche, soprattutto in donne con storia di precedenti disturbi alle tube.

Elenco delle reazioni avverse
La frequenza è espressa secondo la seguente convenzione:

molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100, <1/10)
non comune (≥1/1.000, <1/100)
raro (≥1/10.000, <1/1.000)
molto raro (<1/10.000)
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse potrebbero essere osservate dopo la somministrazione di Luveris:

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: reazioni di ipersensibilità da lieve a grave, tra cui reazioni anafilattiche e shock.

Patologie del sistema nervoso
Comuni: cefalea.

Patologie vascolari
Molto rari: tromboembolia, di solito associata ad OHSS grave.

Patologie gastrointestinali
Comuni: dolore addominale, disagio addominale, nausea, vomito, diarrea.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Comuni: OHSS lieve o moderata (compresa la sintomatologia associata), ciste ovarica, dolore al seno, dolore pelvico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comuni: reazione al sito di iniezione (ad es. dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione al sito di iniezione).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti. Tuttavia potrebbe verificarsi una OHSS, come descritto ulteriormente nel paragrafo 4.4.

La somministrazione di dosi singole fino a 40.000 UI di lutropina alfa in volontarie sane non ha causato reazioni avverse gravi ed è stata ben tollerata.

Trattamento
Il trattamento è diretto ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, gonadotropine.
Codice ATC: G03GA07

La lutropina alfa è un ormone umano luteinizzante ricombinante (r-hLH), una glicoproteina composta dalle subunità α e β unite da legami non covalenti. L'ormone luteinizzante (LH) si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) e sulle cellule testicolari di Leydig, ad un recettore che condivide con l'ormone gonadotropina corionica umana (hCG). Questo recettore transmembranario LH/CG fa parte della superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G; nello specifico, questo recettore ha un grande dominio extracellulare. *In vitro* l'affinità di legame dell'hLH ricombinante ai recettori LH/CG su cellule tumorali di Leydig (MA-10) è intermedia tra quella dell'hCG e quella dell'hLH ipofisario, ma entro lo stesso ordine di magnitudo.

Nelle ovaie, durante la fase follicolare, l'LH stimola le cellule della teca alla secrezione degli androgeni, che verranno usati come substrati dall'enzima aromatasi della cellula della granulosa per produrre estradiolo, supportando lo sviluppo follicolare indotto dall'FSH. A metà ciclo, alti livelli di LH provocano la formazione del corpo luteo e l'ovulazione. Dopo l'ovulazione, l'LH stimola la produzione di progesterone nel corpo luteo incrementando la conversione del colesterolo in pregnenolone.

Nella stimolazione dello sviluppo follicolare nelle donne anovulatorie con deficit di LH ed FSH, l'effetto primario dovuto alla somministrazione di lutropina alfa è un incremento della secrezione di estradiolo da parte dei follicoli, la cui crescita è stimolata dall'FSH.

Negli studi clinici le pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l dosati da un laboratorio centrale. Tuttavia è opportuno tenere conto della variabilità della misurazione dell'LH eseguita da differenti laboratori.

Il tasso di ovulazione ottenuto in questi studi è stato il 70 - 75% per ciclo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della lutropina alfa è stata studiata in donne volontarie sottoposte a desensibilizzazione ipofisaria con dosaggi da 75 UI fino a 40.000 UI. Il profilo di farmacocinetica della lutropina alfa è simile a quello dell'hLH di origine urinaria.

<u>Assorbimento</u>
Dopo somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità assoluta è di circa il 60%.

<u>Distribuzione</u>
Dopo somministrazione endovenosa, la lutropina alfa viene rapidamente distribuita con un'emivita iniziale di circa un'ora. Allo stadio stazionario il volume di distribuzione è di circa 10-14 l. Il tempo medio di permanenza è di circa 5 ore.

La lutropina alfa mostra una farmacocinetica lineare, come valutato con l'area sotto la curva (AUC), che è direttamente proporzionale alla dose somministrata. La farmacocinetica della lutropina alfa dopo somministrazione singola e ripetuta di Luveris è confrontabile ed il tasso di accumulo della lutropina alfa è minimo. Non esiste interazione farmacocinetica con la follitropina alfa se somministrata simultaneamente.

<u>Eliminazione</u>
Dopo somministrazione sottocutanea di Luveris, la lutropina alfa viene eliminata dall'organismo con un'emivita terminale di circa 10-12 ore. Dopo somministrazione sottocutanea, l'emivita terminale è leggermente prolungata. La clearance corporea totale è di circa 2 l/h e meno del 5% della dose viene escreta nelle urine.

Uno studio comparativo effettuato tra la formulazione in polvere e solvente già registrata e la soluzione iniettabile ha dimostrato la bioequivalenza delle due formulazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Come atteso in base alla natura di proteina eterologa dell'ormone, lutropina alfa ha evocato, dopo qualche tempo, negli animali da esperimento, una risposta anticorpale che ha ridotto i livelli di LH misurabili nel siero senza però prevenire completamente la sua azione biologica. Non sono stati osservati segni di tossicità riconducibili allo sviluppo di anticorpi contro la lutropina alfa.

La somministrazione ripetuta di lutropina alfa a ratte e coniglie gravide, alle dosi di 10 UI/kg/die ed oltre, ha causato alterazioni delle funzioni riproduttive con riassorbimento del feto e riduzione dell'acquisto di peso corporeo da parte delle gestanti. Comunque, non è stato osservato alcun effetto teratogenico correlato al farmaco in entrambi i modelli animali.
Altri studi hanno dimostrato che la lutropina alfa non è mutagenica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina HCl
sodio fosfato dibasico diidrato
sodio fosfato monobasico monoidrato
sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
acido fosforico (per aggiustamento del pH)
polisorbato 20
L-metionina
fenolo
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo l'apertura: 28 giorni (entro il periodo di validità).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura, la penna preriempita deve essere conservata per un massimo di 28 giorni in frigorifero (2°C - 8°C). (Vedere paragrafo 6.3.)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia (vetro di tipo I) contenente 0,72 ml di soluzione iniettabile, con stantuffo in gomma bromobutilica grigia scura e capsula di chiusura modellata, realizzata con un tappo a setto in gomma e alluminio.

Confezione da 1 penna preriempita e 12 aghi da usare con la penna per la somministrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso".
La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o se non è limpida.
La penna deve essere gettata non più tardi di 28 giorni dopo la prima apertura.

La penna preriempita Luveris non è progettata per poter rimuovere la cartuccia.

Eliminare gli aghi utilizzati subito dopo l'iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/155/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 novembre 2000.
Data del rinnovo più recente: 30 novembre 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinalesono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. **PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico
Merck Serono S.A.
CH-1170 Aubonne
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (Zona industriale)
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP)
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano *(Committee for Medicinal Products for Human Use,* CHMP*)*.

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
LUVERIS 75 UI, FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luveris 75 UI, polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Lutropina alfa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Composizione: un flaconcino di polvere contiene: lutropina alfa 75 UI.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato, sodio idrossido, L-metionina e azoto.
Una fiala di solvente contiene: 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. (EU/1/00/155/001-003)
Un flaconcino di solvente contiene: 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. (EU/1/00/155/004-006)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile / 1 fiala di solvente
3 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile / 3 fiale di solvente
10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile / 10 fiale di solvente
1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile / 1 flaconcino di solvente
3 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile / 3 flaconcini di solvente
10 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile / 10 flaconcini di solvente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata e dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited,
56 Marsh Wall,
Londra E14 9TP
Regno Unito

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/155/001 (1 flaconcino/ 1 fiala)
EU/1/00/155/002 (3 flaconcini/ 3 fiale)
EU/1/00/155/003 (10 flaconcini/ 10 fiale)
EU/1/00/155/004 (1 flaconcino/ 1 flaconcino)
EU/1/00/155/005 (3 flaconcini/ 3 flaconcini)
EU/1/00/155/006 (10 flaconcini/ 10 flaconcini)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto
Lotto di solvente

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

luveris 75 ui

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CONFEZIONE DA 1 PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luveris 450 UI, soluzione iniettabile in penna preriempita.
Lutropina alfa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita multidose contiene 450 UI di lutropina alfa in 0,72 ml e consente la somministrazione di 6 dosi da 75 UI.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina HCl, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio idrossido, acido fosforico, polisorbato 20, L-metionina, fenolo e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
1 penna preriempita multidose
12 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso sottocutaneo. Per iniezioni multiple.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata e dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
La penna deve essere gettata non oltre 28 giorni dopo la prima apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono Europe Limited,
56 Marsh Wall,
Londra E14 9TP
Regno Unito

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/155/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

luveris 450 ui

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
LUVERIS 75 UI, FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Luveris 75 UI
Polvere per preparazione iniettabile
Lutropina alfa
Uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

75 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
LUVERIS 75 UI, FIALE DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Luveris
Acqua per preparazioni iniettabili
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
LUVERIS 75 UI, FLACONCINI DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Luveris
Acqua per preparazioni iniettabili
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Luveris 450 UI
Soluzione iniettabile in penna preriempita.
Lutropina alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

450 UI/0,72 ml

6. ALTRO

Periodo di validità dopo l’apertura: 28 giorni.

Un adesivo separato verrà applicato sulla penna, in modo che il paziente possa annotare il primo giorno di utilizzo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Solvente in fiale

Luveris 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Lutropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico,al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Luveris e a che cosa serve

Che cos'è Luveris
Luveris è un medicinale contenente lutropina alfa, l'ormone luteinizzante (LH) ricombinante essenzialmente simile all'ormone presente naturalmente nel corpo umano, ma preparato in laboratorio con metodi biotecnologici. Appartiene alla famiglia degli ormoni chiamati gonadotropine, che sono coinvolti nel normale controllo della riproduzione.

A cosa serve Luveris
L'uso di Luveris è indicato nel trattamento di donne adulte che mostrano un basso livello di produzione di alcuni ormoni coinvolti nel ciclo naturale di riproduzione. Il medicinale è usato in associazione ad un altro ormone chiamato ormone follicolo stimolante (FSH), per indurre lo sviluppo dei follicoli che sono le strutture che permettono la maturazione delle uova (ovociti) nell'ovaio. L'assunzione di Luveris è seguita dalla somministrazione di una dose singola di gonadotropina corionica umana (hCG) per permettere il rilascio di un ovulo dal follicolo (ovulazione).

2. Cosa deve sapere prima di usare Luveris

Non usi Luveris:
- se è allergica alle gonadotropine (quali ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante o gonadotropina corionica umana) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un tumore dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se le è stato diagnosticato un tumore al cervello.
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nelle ovaie (cisti ovarica) di origine sconosciuta.
- se ha sanguinamento vaginale la cui causa sia sconosciuta.

Non utilizzi Luveris se presenta una delle precedenti condizioni. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di utilizzare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Luveris.
Prima di iniziare il trattamento deve essere valutata la sua fertilità e quella del suo partner.

Si consiglia di non utilizzare Luveris se ha qualche condizione che di solito rende impossibile una gravidanza normale, ad esempio ovaie che non funzionano a causa di una condizione chiamata insufficienza ovarica primaria, oppure malformazioni di organi sessuali.

Porfiria
Prima di iniziare il trattamento, comunichi al medico se lei o qualche suo familiare soffre di porfiria (incapacità di decomporre le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)
Questo medicinale stimola le ovaie, incrementando il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica o OHSS. Si verifica quando i follicoli si sviluppano troppo e diventano grandi cisti. In caso di dolori al basso addome, aumento rapido di peso, nausea o vomito o difficoltà respiratoria, consultare subito il medico che potrebbe chiedere di interrompere l'assunzione di questo medicinale (vedere "Effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4).

In assenza di ovulazione e se i dosaggi e i tempi di somministrazione consigliati vengono rispettati, l'insorgenza della OHSS è meno probabile. L'uso di Luveris provoca raramente la comparsa di OHSS grave. Questa eventualità diventa più probabile se viene somministrato il medicinale utilizzato per la maturazione finale del follicolo, contenente gonadotropina corionica umana, hCG (vedere "Dosaggio consigliato" nel paragrafo 3). Se sta sviluppando l'OHSS, il medico potrebbe evitare la somministrazione di hCG in questo ciclo di cura e potrebbe essere necessario astenersi dai rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici, prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla
Durante l'uso di Luveris, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può causare complicazioni mediche per lei e per i suoi bambini. È possibile ridurre il rischio di gravidanza multipla assumendo la giusta dose di Luveris alle ore stabilite. Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita, il rischio di gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di uova fecondate o di embrioni impiantati.

Aborto spontaneo
Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita o a stimolazione delle ovaie per la produzione di uova, la probabilità di aborto spontaneo è più elevata rispetto alla media delle donne.

Gravidanze ectopiche
Le donne con precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche (gravidanze in cui l'embrione si impianta fuori dall'utero), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo e sia se ottenuta con trattamenti per l'infertilità.

Problemi di coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)
Si rivolga al medico prima di usare Luveris se lei o un membro della sua famiglia ha sofferto di coaguli di sangue nelle gambe o nei polmoni, o se è stato colpito da attacco cardiaco o da ictus. Con l'assunzione di Luveris potrebbe essere soggetta ad un maggiore rischio di comparsa di coaguli di sangue gravi o di peggioramento di quelli esistenti.

Tumori degli organi sessuali
Sono stati segnalati casi di tumori delle ovaie e di altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia farmacologica per il trattamento dell'infertilità.

Difetti congeniti
I difetti congeniti a seguito di tecniche di riproduzione assistita possono essere leggermente superiori rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori, quali età materna, fattori genetici, così come alle procedure di riproduzione assistita e alla gravidanza multipla.

Bambini e adolescenti
Luveris non è indicato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Luveris
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi Luveris mescolandolo con altri medicinali in un'unica iniezione, eccetto la follitropina alfa, se prescritta dal medico.

Gravidanza e allattamento
Non usi Luveris in gravidanza o in allattamento.
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Luveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Luveris
Luveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. È praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Luveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico.

Utilizzo del medicinale
Il medico deciderà la dose e lo schema di somministrazione più appropriati durante il corso del trattamento.

Sono disponibili confezionamenti più maneggevoli per l'autosomministrazione a domicilio del paziente. Consulti il medico per trovare un'alternativa più adatta a lei.

Dosaggio consigliato
Luveris è generalmente assunto giornalmente, per massimo 3 settimane, insieme all'iniezione di FSH.
- **La dose iniziale più comune è** 75 UI (1 flaconcino) di Luveris associata a 75 o 150 UI di FSH.
- **A seconda della sua risposta,** il medico potrà aumentare la dose di FSH, preferibilmente di 37,5 - 75 UI ad intervalli di 7 - 14 giorni.

Il medico potrebbe decidere di prolungare il trattamento fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta desiderata, si deve somministrare un'unica dose di hCG, 24 - 48 ore dopo l'ultima iniezione di Luveris e FSH. È raccomandabile che abbia rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere eseguita l'Inseminazione Intrauterina (IUI).

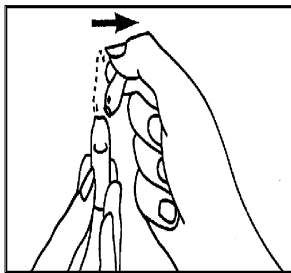
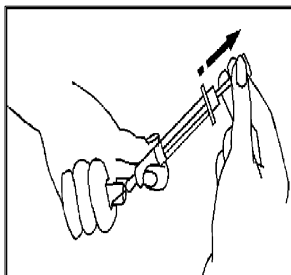
Se si ottiene una risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto ed evitata la somministrazione di hCG (vedere paragrafo "Possibili effetti indesiderati"). Nel ciclo successivo, il medico le prescriverà una dose di FSH inferiore rispetto al ciclo precedente.

Luveris va utilizzato per via sottocutanea, ovvero con un'iniezione sotto la pelle. Ciascun flaconcino è un preparato monodose.

Se somministra Luveris a se stessa, legga attentamente le seguenti istruzioni:

- Lavarsi le mani. È importante assicurarsi che le mani e gli accessori che utilizza siano ben puliti.

- Riunire tutto l'occorrente. Disporlo su un'area pulita:
  - un flaconcino di Luveris,
  - una fiala di solvente,
  - due batuffoli di cotone imbevuti di alcool,
  - una siringa,
  - un ago di ricostituzione per dissolvere la polvere con il solvente,
  - un ago sottile per iniezioni sottocutanee,
  - un apposito contenitore per l'eliminazione di vetri e aghi.

- Apertura della **fiala di solvente**: sulla parte superiore della fiala del solvente si può vedere un piccolo pallino colorato. Il punto sottostante è il collo della fiala trattato per facilitarne la rottura. Picchiettare lievemente la parte superiore della fiala per far scendere tutto il liquido nella parte inferiore. Premere con fermezza all'altezza del collo della fiala, rompendola verso la parte opposta a dove si trova il punto colorato. Posare con cautela la fiala aperta in posizione verticale.

- Estrazione del solvente: applicare **l'ago di ricostituzione** alla siringa, con la siringa in una mano prendere la fiala di solvente già aperta, inserirvi l'ago ed aspirare tutto il solvente. Posare con attenzione la siringa sul piano di lavoro, facendo attenzione a non toccare l'ago.

- Preparazione della soluzione: togliere il tappo protettivo dal **flaconcino contenente la polvere di Luveris**, prendere la siringa ed iniettare lentamente il solvente nel flaconcino di Luveris. Roteare gentilmente senza togliere la siringa. **Non agitare**.

- Dopo che la polvere si è sciolta (il che dovrebbe avvenire immediatamente), controllare che la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle. Capovolgere il flaconcino e riaspirare lentamente la soluzione nella siringa.

Può anche ricostituire Luveris e follitropina alfa insieme, piuttosto che iniettare ciascun prodotto separatamente. Dopo aver dissolto la polvere di Luveris aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e reiniettarla nel contenitore della polvere di follitropina alfa. Una volta che la polvere si è sciolta, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa. Controllare le eventuali particelle come sopra e, se la soluzione non è limpida, non usarla.

In 1 ml di solvente si possono dissolvere fino a 3 contenitori di polvere.

- Sostituire l'ago con **l'ago sottile per l'iniezione** ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vede bolle d'aria nella siringa, la tenga con l'ago verso l'alto, e picchietti leggermente la siringa finché tutta l'aria si raccoglierà in alto. Spinga leggermente il pistone della siringa finché le bolle d'aria non saranno espulse.

- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o l'infermiere dovrebbero averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area scelta per l'iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcool. Tenere fermamente fra le dita la pelle e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia. Iniettare la soluzione sottocute come le è stato insegnato. Non iniettare direttamente in una vena. Iniettare la soluzione premendo lentamente il pistone della siringa. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione. Rimuovere immediatamente l'ago e pulire, con un movimento circolare, la zona di iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcool.

- Eliminazione degli oggetti usati: una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente tutti gli aghi utilizzati e i contenitori vuoti nell'apposito contenitore fornito. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

Se usa più Luveris di quanto deve
Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo "Possibili effetti indesiderati". Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l'hCG (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se dimentica di usare Luveris
Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Contatti immediatamente il medico se nota la comparsa di uno degli effetti indesiderati riportati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'uso di Luveris.

Reazione allergica
Le reazioni allergiche come eruzione cutanea, pelle arrossata, orticaria o gonfiore del viso accompagnato da difficoltà respiratorie possono talvolta risultare gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da iperstimolazione ovarica
- Dolori al basso addome con nausea o vomito. Questi possono essere i sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero aver risposto in modo eccessivo al trattamento e formato grandi sacche di liquido o cisti (vedere anche "Sindrome da iperstimolazione ovarica" nel paragrafo 2). Questo effetto indesiderato è comune. Se si verifica, il suo medico dovrà visitarla al più presto.
- Le complicazioni gravi legate ai coaguli di sangue (eventi tromboembolici), di solito accompagnate da OHSS grave, si verificano molto raramente. Ciò potrebbe causare dolore al petto, difficoltà respiratorie, ictus o attacco cardiaco (vedere anche "Problemi di coagulazione del sangue" nel paragrafo 2).

Altri effetti indesiderati comuni
- Cefalea.
- Nausea, vomito, diarrea, disagio o dolore addominale.
- Sacche di liquido all'interno delle ovaie (cisti ovariche), dolore al seno e dolore pelvico.
- Reazioni localizzate nell'area dell'iniezione, come dolore, prurito, ematoma, gonfiore o irritazione.

Durante l'uso di Luveris non sono state riportate torsioni ovariche ed emorragie addominali, tuttavia sono stati riportati rari casi dopo il trattamento con gonadotropina umana menopausale (hMG), un prodotto di origine urinaria contenente anche LH.

Possono verificarsi gravidanze ectopiche (embrione impiantato al di fuori dell'utero) soprattutto in donne con una storia precedente di disturbi delle tube.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

5. Come conservare Luveris

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento, quali alterazione del colore della polvere o danni al contenitore.

Il medicinale deve essere somministrato subito dopo la dissoluzione della polvere.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Luveris

- Il principio attivo è lutropina alfa. 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene 75 UI (Unità Internazionali).
- Lutropina alfa è un ormone luteinizzante umano ricombinante (r-hLH), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.
- Gli altri componenti della polvere sono polisorbato 20, saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato, sodio idrossido, L-metionina e azoto.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Luveris e contenuto della confezione

- Luveris è fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile.
- È disponibile in confezioni contenenti 1, 3 o 10 flaconcini di polvere con lo stesso numero di fiale di solvente.
- Ogni flaconcino di polvere contiene 75 UI di lutropina alfa e ogni fiala di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

Produttore
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
(Zona industriale)
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l’utilizzatore
Solvente in flaconcini

Luveris 75 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Lutropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos’è Luveris e a che cosa serve

Che cos’è Luveris
Luveris è un medicinale contenente lutropina alfa, l’ormone luteinizzante (LH) ricombinante essenzialmente simile all’ormone presente naturalmente nel corpo umano, ma preparato in laboratorio con metodi biotecnologici. Appartiene alla famiglia degli ormoni chiamati gonadotropine, che sono coinvolti nel normale controllo della riproduzione.

A cosa serve Luveris
L’uso di Luveris è indicato nel trattamento di donne adulte che mostrano un basso livello di produzione di alcuni ormoni coinvolti nel ciclo naturale di riproduzione. Il medicinale è usato in associazione ad un altro ormone chiamato ormone follicolo stimolante (FSH) per indurre lo sviluppo dei follicoli che sono le strutture che permettono la maturazione delle uova (ovociti) nell’ovaio. L’assunzione di Luveris è seguita dalla somministrazione di una dose singola di gonadotropina corionica umana (hCG) per permettere il rilascio di un ovulo dal follicolo (ovulazione).

2. Cosa deve sapere prima di usare Luveris

Non usi Luveris:
- se è allergica alle gonadotropine (quali ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante o gonadotropina corionica umana) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un tumore dell’ovaio, dell’utero o della mammella.
- se le è stato diagnosticato un tumore al cervello.
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nelle ovaie (cisti ovarica) di origine sconosciuta.
- se ha sanguinamento vaginale la cui causa sia sconosciuta.

Non utilizzi Luveris se presenta una delle precedenti condizioni. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di utilizzare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Luveris.
Prima di iniziare il trattamento deve essere valutata la sua fertilità e quella del suo partner.

Si consiglia di non utilizzare Luveris se ha qualche condizione che di solito rende impossibile una gravidanza normale, ad esempio ovaie che non funzionano a causa di una condizione chiamata insufficienza ovarica primaria, oppure malformazioni di organi sessuali.

Porfiria
Prima di iniziare il trattamento, comunichi al medico se lei o qualche suo familiare soffre di porfiria (incapacità di decomporre le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)
Questo medicinale stimola le ovaie, incrementando il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica o OHSS. Si verifica quando i follicoli si sviluppano troppo e diventano grandi cisti. In caso di dolori al basso addome, aumento rapido di peso, nausea o vomito o difficoltà respiratoria, consultare subito il medico che potrebbe chiedere di interrompere l'assunzione di questo medicinale (vedere "Effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4).

In assenza di ovulazione e se i dosaggi e i tempi di somministrazione consigliati vengono rispettati, l'insorgenza della OHSS è meno probabile. L'uso di Luveris provoca raramente la comparsa di OHSS grave. Questa eventualità diventa più probabile se viene somministrato il medicinale utilizzato per la maturazione finale del follicolo, contenente gonadotropina corionica umana, hCG (vedere "Dosaggio consigliato" nel paragrafo 3). Se sta sviluppando l'OHSS, il medico potrebbe evitare la somministrazione di hCG in questo ciclo di cura e potrebbe essere necessario astenersi dai rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici, prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla
Durante l'uso di Luveris, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può causare complicazioni mediche per lei e i suoi bambini. È possibile ridurre il rischio di gravidanza multipla assumendo la giusta dose di Luveris alle ore stabilite. Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita, il rischio di gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di uova fecondate o di embrioni impiantati.

Aborto spontaneo
Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita o a stimolazione delle ovaie per la produzione di uova, la probabilità di aborto spontaneo è più elevata rispetto alla media delle donne.

Gravidanze ectopiche
Le donne con precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche (gravidanze in cui l'embrione si impianta fuori dall'utero), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo e sia se ottenuta con trattamenti per l'infertilità.

Problemi di coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)
Si rivolga al medico prima di usare Luveris se lei o un membro della sua famiglia ha sofferto di coaguli di sangue nelle gambe o nei polmoni, o se è stato colpito da attacco cardiaco o da ictus. Con l'assunzione di Luveris potrebbe essere soggetta ad un maggiore rischio di comparsa di coaguli di sangue gravi o di peggioramento di quelli esistenti.

Tumori degli organi sessuali
Sono stati segnalati casi di tumori delle ovaie e di altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia farmacologica per il trattamento dell'infertilità.

Difetti congeniti
I difetti congeniti a seguito di tecniche di riproduzione assistita possono essere leggermente superiori rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori, quali età materna, fattori genetici, così come alle procedure di riproduzione assistita e alla gravidanza multipla.

Bambini e adolescenti
Luveris non è indicato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Luveris
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non usi Luveris mescolandolo con altri medicinali in un'unica iniezione, eccetto la follitropina alfa, se prescritta dal medico.

Gravidanza e allattamento
Non usi Luveris in gravidanza o in allattamento.
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Luveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Luveris
Luveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. È praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Luveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico.

Utilizzo del medicinale
Il medico deciderà la dose e lo schema di somministrazione più appropriati durante il corso del trattamento.

Dosaggio consigliato
Luveris è generalmente assunto giornalmente, per massimo 3 settimane, insieme all'iniezione di FSH.

- **La dose iniziale più comune è** 75 UI (1 flaconcino) di Luveris associata a 75 o 150 UI di FSH.
- **A seconda della sua risposta,** il medico potrà aumentare la dose di FSH, preferibilmente di 37,5 - 75 UI ad intervalli di 7 - 14 giorni.

Il medico potrebbe decidere di prolungare il trattamento fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta desiderata, si deve somministrare un'unica dose di hCG, 24 - 48 ore dopo l'ultima iniezione di Luveris e FSH. È raccomandabile che abbia rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell'hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere eseguita l'Inseminazione Intrauterina (IUI).

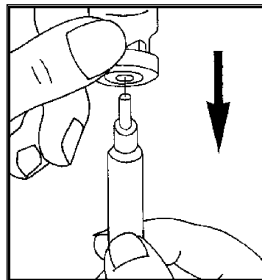
Se si ottiene una risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto ed evitata la somministrazione di hCG (vedere paragrafo "Possibili effetti indesiderati"). Nel ciclo successivo, il medico le prescriverà una dose di FSH inferiore rispetto al ciclo precedente.

Luveris va utilizzato per via sottocutanea, ovvero con un'iniezione sotto la pelle. Ciascun flaconcino è un preparato monodose.

Se somministra Luveris a se stessa, legga attentamente le seguenti istruzioni:

- Lavarsi le mani. È importante assicurarsi che le mani e gli accessori che utilizza siano ben puliti.

- Riunire tutto l'occorrente. Disporlo su un'area pulita:
  - un flaconcino di Luveris,
  - un flaconcino di solvente,
  - due batuffoli di cotone imbevuti di alcool,
  - una siringa,
  - un ago di ricostituzione per dissolvere la polvere con il solvente,
  - un ago sottile per iniezioni sottocutanee,
  - un apposito contenitore per l'eliminazione di vetri e aghi.

- Togliere la capsula protettiva dal **flaconcino di solvente.** Applicare l'**ago di ricostituzione** alla siringa ed aspirare un po' d'aria all'interno della siringa tirando lo stantuffo fino al segno indicante 1 ml circa. Poi, inserire l'ago nel flaconcino, premere lo stantuffo per espellere l'aria, rivoltare il flaconcino sottosopra ed aspirare lentamente tutto il solvente.

Riporre la siringa con attenzione sull'area di lavoro facendo attenzione a non toccare l'ago.

- Preparare la soluzione per l'iniezione: togliere il tappo protettivo dal **flaconcino contenente la polvere di Luveris**, prendere la siringa ed iniettare lentamente il solvente nel flaconcino di Luveris. Roteare gentilmente senza togliere la siringa. **Non agitare.**

Dopo che la polvere si è sciolta (il che dovrebbe avvenire immediatamente), controllare che la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle. Capovolgere il flaconcino e riaspirare lentamente la soluzione nella siringa.

Può anche ricostituire Luveris e follitropina alfa insieme, piuttosto che iniettare ciascun prodotto separatamente. Dopo aver dissolto la polvere di Luveris aspirare nuovamente la soluzione nella siringa e reiniettarla nel contenitore della polvere di follitropina alfa. Una volta che la polvere si è sciolta, aspirare nuovamente la soluzione nella siringa. Controllare le eventuali particelle come sopra e, se la soluzione non è limpida, non usarla.

In 1 ml di solvente si possono dissolvere fino a 3 contenitori di polvere.

- Sostituire l'ago con **l'ago sottile per l'iniezione** ed eliminare eventuali bolle d'aria: se vede bolle d'aria nella siringa, la tenga con l'ago verso l'alto, e picchietti leggermente la siringa finché tutta l'aria si raccoglierà in alto. Spinga leggermente il pistone della siringa finché le bolle d'aria non saranno espulse.

- Iniettare immediatamente la soluzione: il medico o l'infermiere dovrebbero averla già informata sulla sede dell'iniezione (es. pancia, parte anteriore della coscia). Pulire l'area scelta per l'iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcool. Tenere fermamente fra le dita la pelle e inserire l'ago con un angolo tra i 45° e 90° con un movimento tipo freccia. Iniettare la soluzione sottocute come le è stato insegnato. Non iniettare direttamente in una vena. Iniettare la soluzione premendo lentamente il pistone della siringa. Prendere tutto il tempo necessario per iniettare tutta la soluzione. Rimuovere immediatamente l'ago e pulire, con un movimento circolare, la zona di iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcool.

- Eliminazione degli oggetti usati: una volta terminata l'iniezione, gettare immediatamente tutti gli aghi utilizzati e i contenitori vuoti nell'apposito contenitore fornito. Deve essere eliminata qualsiasi soluzione non utilizzata.

Se usa più Luveris di quanto deve
Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo "Possibili effetti indesiderati". Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l'hCG (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se dimentica di usare Luveris
Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Contatti immediatamente il medico se nota la comparsa di uno degli effetti indesiderati riportati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'uso di Luveris.

Reazione allergica
Le reazioni allergiche come eruzione cutanea, pelle arrossata, orticaria o gonfiore del viso accompagnato da difficoltà respiratorie possono talvolta risultare gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da iperstimolazione ovarica
- Dolori al basso addome con nausea o vomito. Questi possono essere i sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero aver risposto in modo eccessivo al trattamento e formato grandi sacche di liquido o cisti (vedere anche "Sindrome da iperstimolazione ovarica" nel paragrafo 2). Questo effetto indesiderato è comune. Se si verifica, il suo medico dovrà visitarla al più presto.
- Le complicazioni gravi legate ai coaguli di sangue (eventi tromboembolici), di solito accompagnate da OHSS grave, si verificano molto raramente. Ciò potrebbe causare dolore al petto, difficoltà respiratorie, ictus o attacco cardiaco (vedere anche "Problemi di coagulazione del sangue" nel paragrafo 2).

Altri effetti indesiderati comuni

- Cefalea.
- Nausea, vomito, diarrea, disagio o dolore addominale.
- Sacche di liquido all'interno delle ovaie (cisti ovariche), dolore al seno e dolore pelvico.
- Reazioni localizzate nell'area dell'iniezione, come dolore, prurito, ematoma, gonfiore o irritazione.

Durante l'uso di Luveris non sono state riportate torsioni ovariche ed emorragie addominali, tuttavia sono stati riportati rari casi dopo il trattamento con gonadotropina umana menopausale (hMG), un prodotto di origine urinaria contenente anche LH.

Possono verificarsi gravidanze ectopiche (embrione impiantato al di fuori dell'utero) soprattutto in donne con una storia precedente di disturbi delle tube.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

5. Come conservare Luveris

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento, quali alterazione del colore della polvere o danni al contenitore.

Il medicinale deve essere somministrato subito dopo la dissoluzione della polvere.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Luveris

- Il principio attivo è lutropina alfa. 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene 75 UI (Unità Internazionali).
- Lutropina alfa è un ormone luteinizzante umano ricombinante (r-hLH), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.
- Gli altri componenti della polvere sono polisorbato 20, saccarosio, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acido fosforico concentrato, sodio idrossido, L-metionina e azoto.
- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Luveris e contenuto della confezione

- Luveris è fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile.
- È disponibile in confezioni contenenti 1, 3 o 10 flaconcini di polvere con lo stesso numero di flaconcini di solvente.
- Ogni flaconcino di polvere contiene 75 UI di lutropina alfa e ogni flaconcino di solvente contiene 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

Produttore
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
(Zona industriale)
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοϊζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Luveris 450 UI soluzione iniettabile in penna preriempita
Lutropina alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico,al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Luveris e a che cosa serve

Che cos'è Luveris
Luveris è un medicinale contenente lutropina alfa, l'ormone luteinizzante (LH) ricombinante essenzialmente simile all'ormone presente naturalmente nel corpo umano, ma preparato in laboratorio con metodi biotecnologici. Appartiene alla famiglia degli ormoni chiamati gonadotropine, che sono coinvolti nel normale controllo della riproduzione.

A cosa serve Luveris
L'uso di Luveris è indicato nel trattamento di donne adulte che mostrano un basso livello di produzione di alcuni ormoni coinvolti nel ciclo naturale di riproduzione. Il medicinale è usato in associazione ad un altro ormone chiamato ormone follicolo stimolante (FSH) per indurre lo sviluppo dei follicoli che sono le strutture che permettono la maturazione delle uova (ovociti) nell'ovaio. L'assunzione di Luveris è seguita dalla somministrazione di una dose singola di gonadotropina corionica umana (hCG) per permettere il rilascio di un ovulo dal follicolo (ovulazione).

2. Cosa deve sapere prima di usare Luveris

Non usi Luveris:
- se è allergica alle gonadotropine (quali ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante o gonadotropina corionica umana) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un tumore dell'ovaio, dell'utero o della mammella.
- se le è stato diagnosticato un tumore al cervello.
- se ha un ingrossamento ovarico o sacche di liquido nelle ovaie (cisti ovarica) di origine sconosciuta.
- se ha sanguinamento vaginale la cui causa sia sconosciuta.

Non utilizzi Luveris se presenta una delle precedenti condizioni. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di utilizzare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Luveris.
Prima di iniziare il trattamento deve essere valutata la sua fertilità e quella del suo partner.

Si consiglia di non utilizzare Luveris se ha qualche condizione che di solito rende impossibile una gravidanza normale, ad esempio ovaie che non funzionano a causa di una condizione chiamata insufficienza ovarica primaria, oppure malformazioni di organi sessuali.

Porfiria
Prima di iniziare il trattamento, comunichi al medico se lei o qualche suo familiare soffre di porfiria (incapacità di decomporre le porfirine, che può essere trasmessa dai genitori ai figli).

Sindrome da iperstimolazione ovarica (*Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, OHSS)
Questo medicinale stimola le ovaie, incrementando il rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica o OHSS. Si verifica quando i follicoli si sviluppano troppo e diventano grandi cisti. In caso di dolori al basso addome, aumento rapido di peso, nausea o vomito o difficoltà respiratoria, consultare subito il medico che potrebbe chiedere di interrompere l'assunzione di questo medicinale (vedere "Effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4).

In assenza di ovulazione e se i dosaggi e i tempi di somministrazione consigliati vengono rispettati, l'insorgenza della OHSS è meno probabile. L'uso di Luveris provoca raramente la comparsa di OHSS grave. Questa eventualità diventa più probabile se viene somministrato il medicinale utilizzato per la maturazione finale del follicolo, contenente gonadotropina corionica umana, hCG (vedere "Dosaggio consigliato" nel paragrafo 3). Se sta sviluppando l'OHSS, il medico potrebbe evitare la somministrazione di hCG in questo ciclo di cura e potrebbe essere necessario astenersi dai rapporti sessuali o utilizzare metodi contraccettivi di barriera per almeno quattro giorni.

Il medico programmerà un attento monitoraggio della risposta ovarica tramite ecografia e test ematici, prima e durante il trattamento.

Gravidanza multipla
Durante l'uso di Luveris, ha un rischio maggiore che si instauri una gravidanza multipla, nella maggior parte dei casi due gemelli, rispetto al concepimento naturale. La gravidanza multipla può causare complicazioni mediche per lei e per i suoi bambini. È possibile ridurre il rischio di gravidanza multipla assumendo la giusta dose di Luveris alle ore stabilite. Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita, il rischio di gravidanza multipla è correlato all'età, alla qualità e al numero di uova fecondate o di embrioni impiantati.

Aborto spontaneo
Se ci si sottopone a tecniche di riproduzione assistita o a stimolazione delle ovaie per la produzione di uova, la probabilità di aborto spontaneo è più elevata rispetto alla media delle donne.

Gravidanze ectopiche
Le donne con precedenti disturbi alle tube sono a rischio di gravidanze ectopiche (gravidanze in cui l'embrione si impianta fuori dall'utero), sia se la gravidanza è ottenuta con concepimento spontaneo e sia se ottenuta con trattamenti per l'infertilità.

Problemi di coagulazione del sangue (eventi tromboembolici)
Si rivolga al medico prima di usare Luveris se lei o un membro della sua famiglia ha sofferto di coaguli di sangue nelle gambe o nei polmoni, o se è stato colpito da attacco cardiaco o da ictus. Con l'assunzione di Luveris potrebbe essere soggetta ad un maggiore rischio di comparsa di coaguli di sangue gravi o di peggioramento di quelli esistenti.

Tumori degli organi sessuali
Sono stati segnalati casi di tumori delle ovaie e di altri organi sessuali, sia benigni che maligni, in donne sottoposte a ripetuti cicli di terapia farmacologica per il trattamento dell'infertilità.

Difetti congeniti
I difetti congeniti a seguito di tecniche di riproduzione assistita possono essere leggermente superiori rispetto ai concepimenti naturali. Ciò si pensa sia dovuto a differenti caratteristiche dei genitori, quali età materna, fattori genetici, così come alle procedure di riproduzione assistita e alla gravidanza multipla.

Bambini e adolescenti
Luveris non è indicato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Luveris
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Non usi Luveris in gravidanza o in allattamento.
Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Luveris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Luveris
Luveris contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. È praticamente ‘senza sodio’.

3. Come usare Luveris

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico.

Se somministra Luveris a se stessa, legga e segua attentamente le “Istruzioni per l’uso”.

Utilizzo del medicinale
Il medico deciderà la dose e lo schema di somministrazione più appropriati durante il corso del trattamento.

Dosaggio consigliato
Luveris è generalmente assunto giornalmente, per massimo 3 settimane, insieme all’iniezione di FSH.
- **La dose iniziale più comune è** 75 UI di Luveris associata a 75 o 150 UI di FSH.
- **A seconda della sua risposta,** il medico potrà aumentare la dose di FSH, preferibilmente di 37,5 - 75 UI ad intervalli di 7 - 14 giorni.

Il medico potrebbe decidere di prolungare il trattamento fino a 5 settimane.

Una volta ottenuta la risposta desiderata, si deve somministrare un’unica dose di hCG, 24 – 48 ore dopo l’ultima iniezione di Luveris e FSH. È raccomandabile che abbia rapporti sessuali il giorno della somministrazione dell’hCG e il giorno successivo. In alternativa può essere eseguita l’Inseminazione Intrauterina (IUI).

Se si ottiene una risposta eccessiva, il trattamento deve essere interrotto ed evitata la somministrazione di hCG (vedere paragrafo “Possibili effetti indesiderati”). Nel ciclo successivo, il medico le prescriverà una dose di FSH inferiore rispetto al ciclo precedente.

Luveris va utilizzato per via sottocutanea, ovvero con un’iniezione sotto la pelle. La penna preriempita è destinata a iniezioni multiple (6 dosi).

Se usa più Luveris di quanto deve
Gli effetti di un sovradosaggio di Luveris non sono noti, tuttavia potrebbe verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica come descritto nel paragrafo "Possibili effetti indesiderati". Comunque questo può verificarsi solamente se viene somministrato anche l'hCG (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Se dimentica di usare Luveris
Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Contatti immediatamente il medico se nota la comparsa di uno degli effetti indesiderati riportati di seguito. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'uso di Luveris.

Reazione allergica
Le reazioni allergiche come eruzione cutanea, pelle arrossata, orticaria o gonfiore del viso accompagnato da difficoltà respiratorie possono talvolta risultare gravi. Questo effetto indesiderato è molto raro.

Sindrome da iperstimolazione ovarica
- Dolori al basso addome con nausea o vomito. Questi possono essere i sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Le ovaie potrebbero aver risposto in modo eccessivo al trattamento e formato grandi sacche di liquido o cisti (vedere anche "Sindrome da iperstimolazione ovarica" nel paragrafo 2). Questo effetto indesiderato è comune. Se si verifica, il suo medico dovrà visitarla al più presto.
- Le complicazioni gravi legate ai coaguli di sangue (eventi tromboembolici), di solito accompagnate da OHSS grave, si verificano molto raramente. Ciò potrebbe causare dolore al petto, difficoltà respiratorie, ictus o attacco cardiaco (vedere anche "Problemi di coagulazione del sangue" nel paragrafo 2).

Altri effetti indesiderati comuni
- Cefalea.
- Nausea, vomito, diarrea, disagio o dolore addominale.
- Sacche di liquido all'interno delle ovaie (cisti ovariche), dolore al seno e dolore pelvico.
- Reazioni localizzate nell'area dell'iniezione, come dolore, prurito, ematoma, gonfiore o irritazione.

Durante l'uso di Luveris non sono state riportate torsioni ovariche ed emorragie addominali, tuttavia sono stati riportati rari casi dopo il trattamento con gonadotropina umana menopausale (hMG), un prodotto di origine urinaria contenente anche LH.

Possono verificarsi gravidanze ectopiche (embrione impiantato al di fuori dell'utero) soprattutto in donne con una storia precedente di disturbi delle tube.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

5. Come conservare Luveris

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla penna preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo l'apertura, la penna preriempita deve essere conservata per un massimo di 28 giorni in frigorifero.
Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento.

La soluzione non deve essere somministrata se contiene particelle o non è limpida.

La soluzione inutilizzata deve essere gettata non più tardi di 28 giorni dopo la prima apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Luveris

- Il principio attivo è lutropina alfa. È un ormone luteinizzante umano ricombinante (r-hLH), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante.
- In ogni millilitro di liquido vi sono 625 UI di lutropina alfa. Ciascuna penna preriempita con cartuccia multidose contiene 450 UI di lutropina alfa in 0,72 ml e consente di somministrare sei dosi da 75 UI di lutropina alfa.
- Gli altri componenti della soluzione sono L-arginina HCl, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio idrossido, acido fosforico, polisorbato 20, L-metionina, fenolo e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Luveris e contenuto della confezione

- Luveris si presenta come un liquido iniettabile limpido e incolore in una penna preriempita.
- È disponibile in confezioni da 1 penna preriempita e 12 aghi monouso per la somministrazione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
Londra E14 9TP
Regno Unito

Produttore
Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
(Zona industriale)
I-70026 Modugno (Bari)
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
MERCK NV/SA
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България
„Мерк България“ ЕАД
Тел.: +359 24461 111

Česká republika
Merck spol.s.r.o
Tel. +420 272084211

Danmark
Merck A/S
Tlf: +45 35253550

Deutschland
Merck Serono GmbH
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti
Merck Serono OÜ
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα
Merck A.E.
Τηλ: +30-210-61 65 100

España
Merck S.L.
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France
Merck Serono s.a.s.
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Hrvatska
Merck d.o.o,
Tel: +385 1 4864 111

Íreland
Merck Serono Ltd, United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland
Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia
Merck Serono S.p.A.
Tel: +39-06-70 38 41

Lietuva
Merck Serono UAB
Tel: +370 37320603

Luxembourg/Luxemburg,
MERCK NV/SA, Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Magyarország
Merck Kft.
Tel: +36-1-463-8100

Malta
Cherubino Ltd
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Nederland
Merck BV
Tel: +31-20-6582800

Norge
Merck Serono Norge
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich
Merck GesmbH.
Tel: +43 1 57600-0

Polska
Merck Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal
Merck, s.a.
Tel: +351-21-361 35 00

România
MERCK d.o.o., Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija
MERCK d.o.o.
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika
Merck spol. s r.o.
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland
Merck Oy
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος
Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Τηλ.: +357 22490305

Sverige
Merck AB
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija
Merck Serono SIA
Tel: +371 67152500

United Kingdom
Merck Serono Ltd
Tel: +44-20 8818 7200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Luveris penna preriempita 450 UI
Istruzioni per l'uso

SOMMARIO

1. Come usare la penna preriempita Luveris

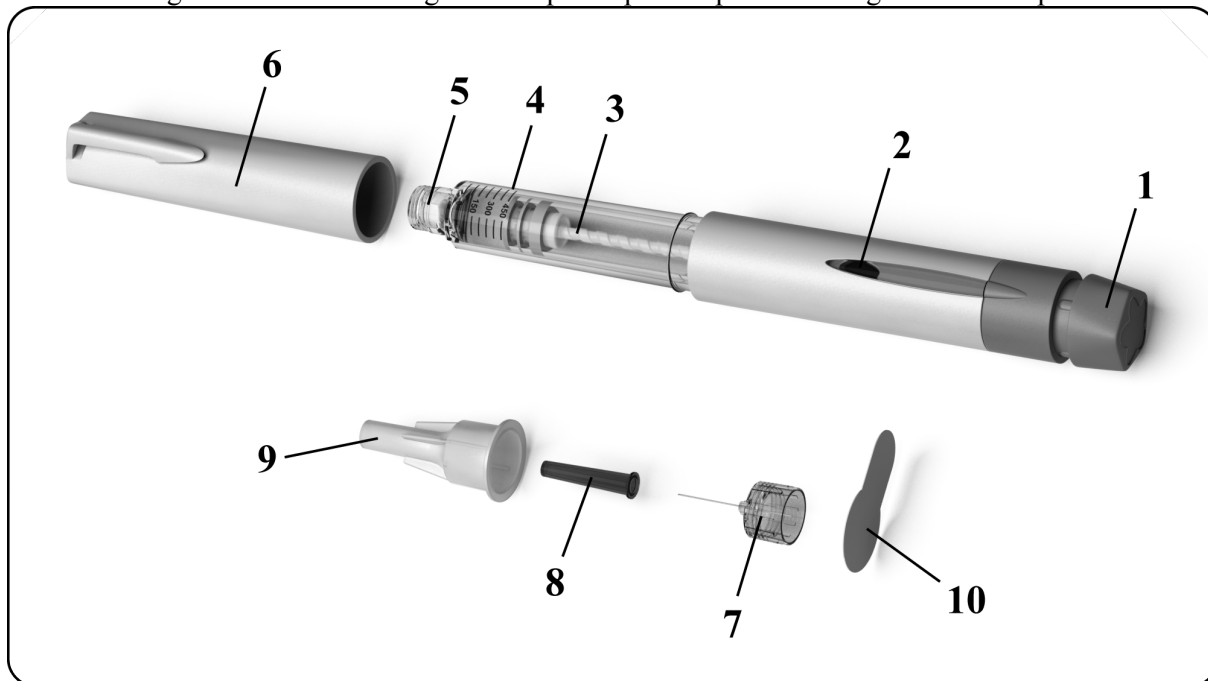
- Prima di iniziare a usare la penna preriempita, legga per intero queste istruzioni.
- Usi la penna solo per lei e non permetta a nessun altro di utilizzarla.
- I numeri riportati sul quadrante della dose sono espressi in Unità Internazionali o UI. **Il medico le avrà detto quante UI dovrà iniettare ogni giorno.**
- **Il medico/farmacista le dirà quante penne Luveris dovrà usare per il ciclo completo di trattamento.**
- Pratichi l'iniezione ogni giorno alla stessa ora.

2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita

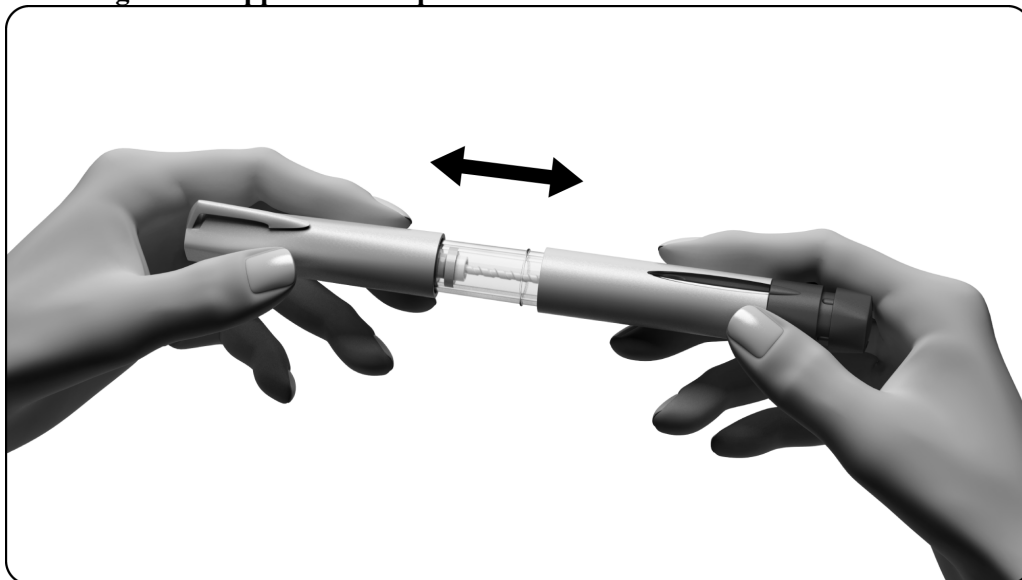
2.1 Lavarsi le mani
- È importante che le mani e gli oggetti che usa per preparare la penna siano il più possibile puliti.

2.2 Scegliere un piano di lavoro pulito
- Sono posti adatti un tavolo o una superficie puliti.

2.3 Preparare e disporre su una superficie tutto l'occorrente:
- batuffoli di cotone imbevuti di alcool
- la penna preriempita
- un ago

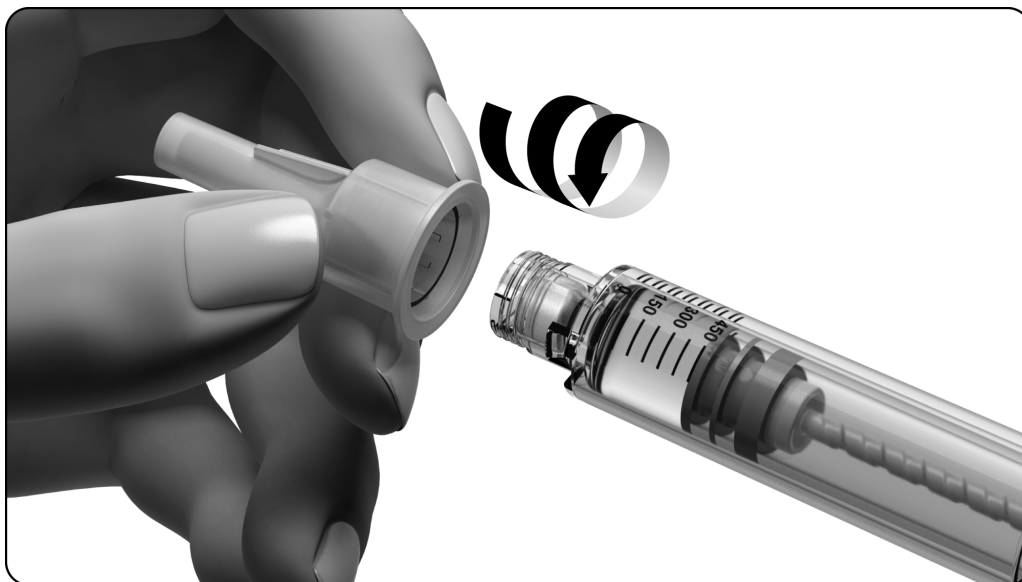
Lo schema seguente mostra l'immagine della penna preriempita con la legenda dei componenti:

1.	manopola di impostazione della dose	**6.**	cappuccio della penna
2.	quadrante della dose	**7.**	ago rimovibile
3.	pistone dello stantuffo	**8.**	protezione interna dell'ago
4.	contenitore del serbatoio	**9.**	cappuccio esterno dell'ago
5.	connettore ago filettato	**10.**	linguetta a strappo

3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione

3.1 Togliere il cappuccio della penna

3.2 Applicare l'ago

- Prendere un ago nuovo; utilizzare esclusivamente l'ago "monouso" fornito con la penna preriempita Luveris.
- Controllare che la linguetta a strappo del cappuccio esterno dell'ago non sia danneggiata o ssente.

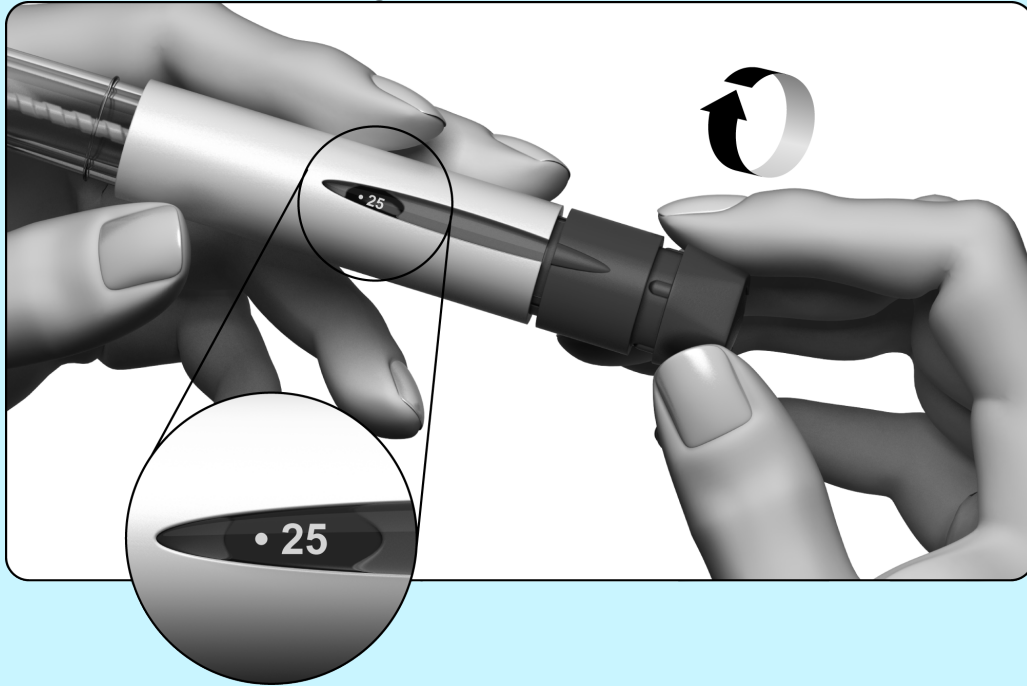
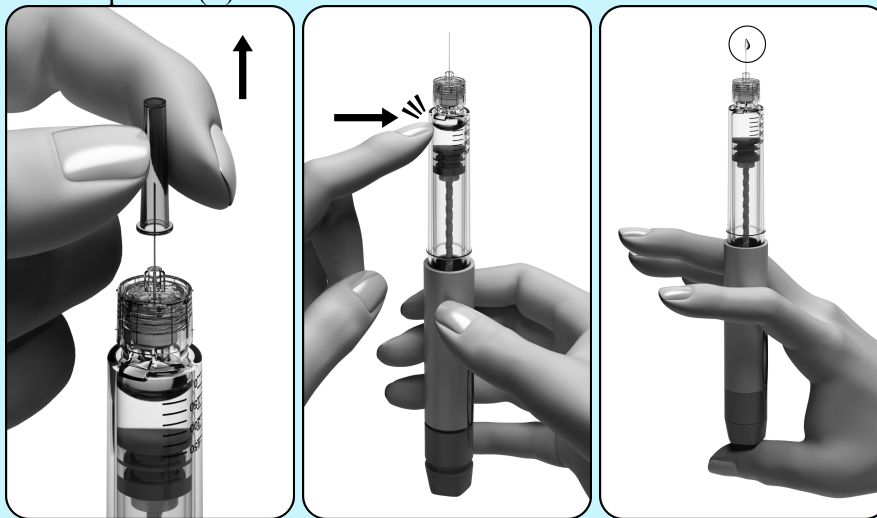
AVVERTENZA:
Se la linguetta è danneggiata o assente, non usare quell'ago e prenderne uno nuovo. Gettare via l'ago non utilizzato, con il cappuccio esterno al suo posto. Chiedere al farmacista come smaltire gli aghi che non sono più necessari.

- Tirare via la linguetta.
- Tenere saldamente in mano il cappuccio esterno dell'ago.
- Premere la punta filettata della penna nel cappuccio esterno dell'ago e avvitare quest'ultimo fino a fissarlo saldamente.

- Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago tirandolo delicatamente. Lasciare al suo posto la protezione interna dell'ago.
- Non gettare il cappuccio esterno dell'ago: servirà per rimuovere l'ago dalla penna preriempita dopo l'iniezione.

3.3 Rimuovere dapprima tutte le bolle d'aria grandi

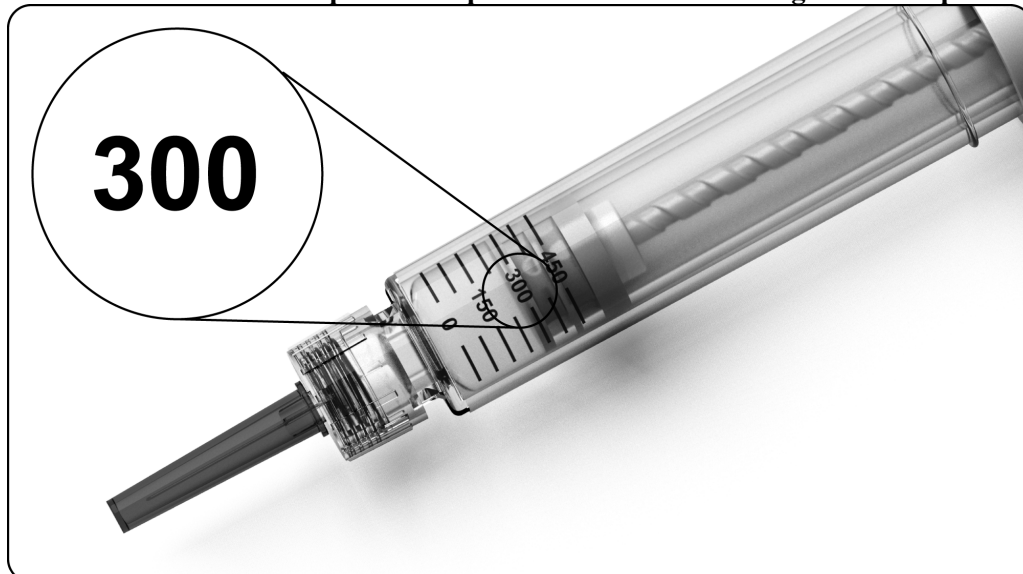
- Osservare attentamente il serbatoio.
- Se non si nota una bolla d'aria grande, la penna preriempita è pronta per l'uso. Andare direttamente al passaggio 3.4 "Come verificare la quantità di prodotto rimasto se avete già usato la penna".

Una bolla d'aria si considera grande se riempie completamente la parte superiore del serbatoio tenendo la penna preriempita con l'ago rivolto verso l'alto (vedi figura). Se si vede una bolla d'aria grande nel serbatoio, la si deve rimuovere. Possono permanere piccole bolle d'aria che aderiscono alla parete interna del serbatoio. Non preoccupatevi di tali piccole bolle, non devono essere rimosse.

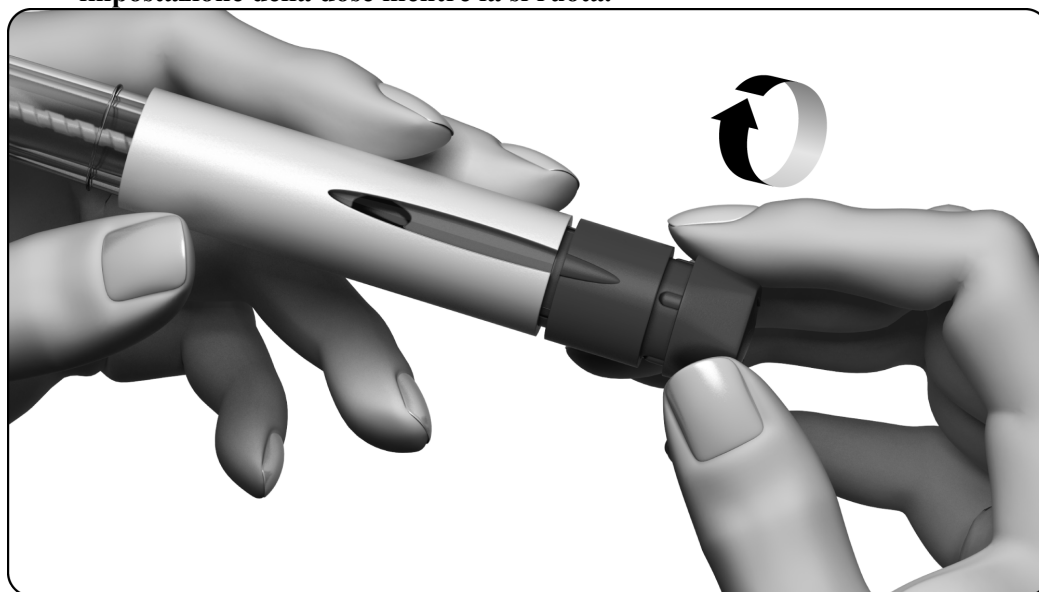
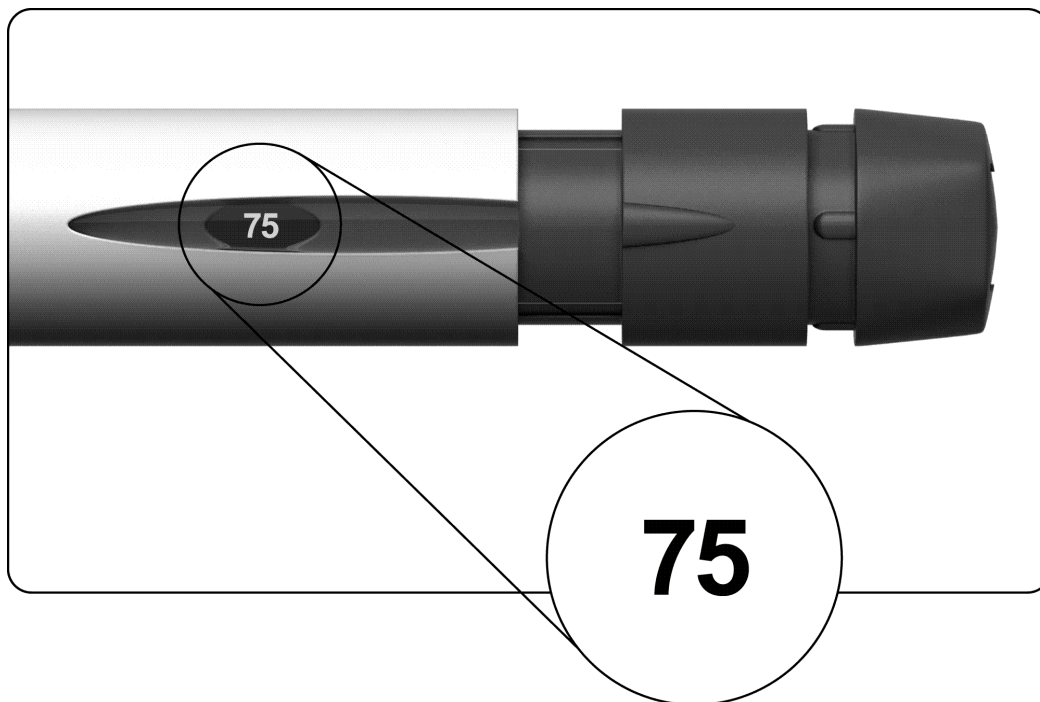
Per rimuovere una bolla d'aria grande:

1. Ruotare delicatamente la manopola di impostazione della dose in senso orario finché il quadrante della dose non indica 25 preceduto da un pallino (●). Se si oltrepassa questa posizione, riportare semplicemente indietro la manopola di impostazione della dose fino al valore 25 con il pallino (●).

2. Togliere la protezione interna dell'ago e tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

3. Con le dita, picchiettare leggermente il contenitore del serbatoio, in modo tale che eventuali bolle d'aria risalgano verso l'ago. Con l'ago sempre rivolto verso l'alto, premere a fondo lentamente la manopola di impostazione della dose.

4. Una goccia di liquido deve apparire sulla punta dell'ago, indicando che la penna preriempita è pronta per l'iniezione.

3.4 Come verificare la quantità di prodotto rimasto se avete già usato la penna

La scala sul contenitore trasparente del serbatoio mostra il numero di unità internazionali di Luveris rimanenti. Nell'esempio illustrato, rimangono 300 UI. **Questi numeri NON devono essere usati per impostare la dose.**

4. Come impostare la dose

4.1 Impostare la dose necessaria ruotando la manopola in senso orario finché non si legge la dose prescritta dal medico sul quadrante della dose. Non spingere o tirare la manopola di impostazione della dose mentre la si ruota.

4.2 Per regolare la dose, è possibile ruotare la manopola di selezione della dose in senso orario o antiorario. Se si oltrepassa la propria dose, basta riportare indietro la manopola di impostazione della dose tornando alla dose corretta.

4.3 Verificare la dose impostata prima di passare al passaggio successivo. Il quadrante della dose dovrebbe ora mostrare la dose prescritta dal medico (nell'esempio illustrato nella figura, è pari a 75 UI).

5. Come iniettare la dose

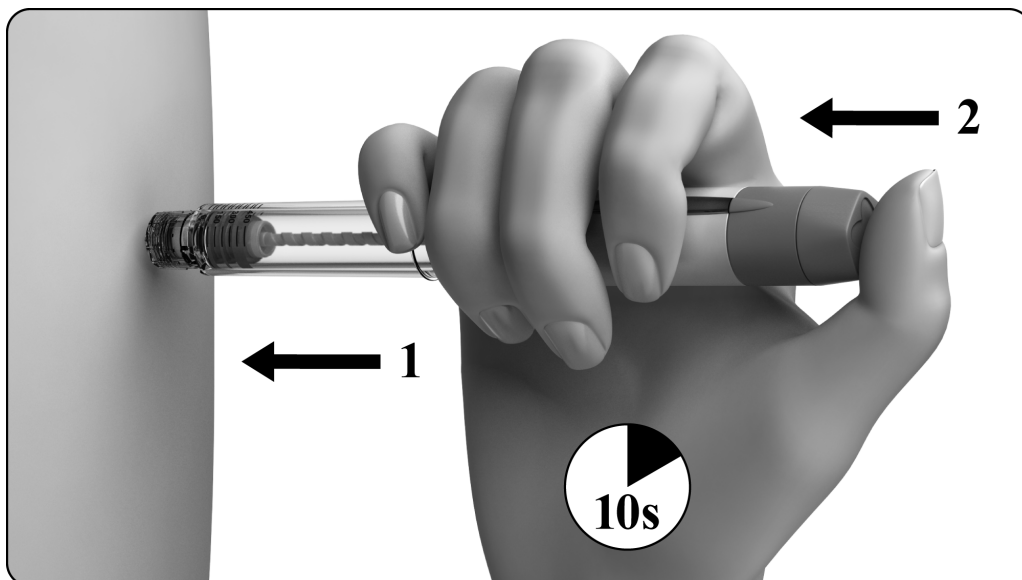
5.1 Scegliere la sede dell'iniezione, come indicato dal medico o dall'infermiere. Per ridurre al minimo l'irritazione, scegliere ogni giorno una sede di iniezione diversa.

- Pulire la sede di iniezione con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

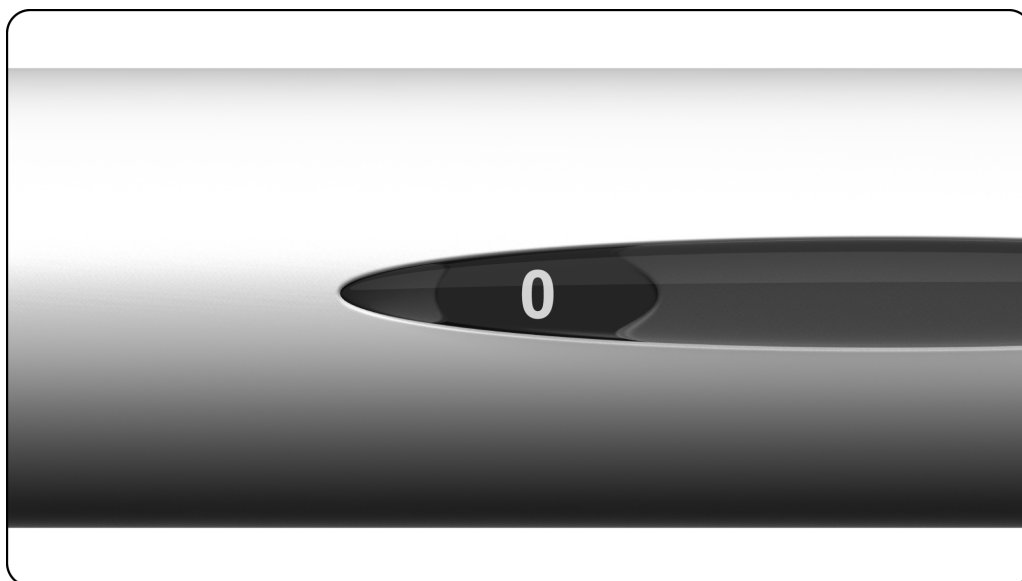
5.2 Controllare nuovamente la dose indicata sul quadrante della dose. Se non è la dose prescritta, è necessario regolarla (vedere il passaggio 4. "Come impostare la dose").

5.3 Rimuovere con cautela la protezione interna dell'ago e gettarla se non lo si è già fatto nel passaggio 3. "Come preparare una penna preriempita per l'iniezione" quando si rimuove l'aria.

5.4 Iniettare la dose come le è stato spiegato dal medico o dall'infermiere.

- Innanzitutto, spingere lentamente l'ago nella pelle e, in seguito, premere a fondo la manopola di impostazione della dose, come illustrato nella figura.
- Tenere l'ago inserito nella pelle **con la manopola di impostazione della dose sempre premuta per almeno 10 secondi.**
- **Il numero che appare sul quadrante della dose tornerà a 0. Questo indica che è stata somministrata l'intera dose.**
- Dopo 10 secondi, tenendo la manopola di impostazione della dose sempre premuta, estrarre l'ago dalla pelle.

6. Dopo l'iniezione

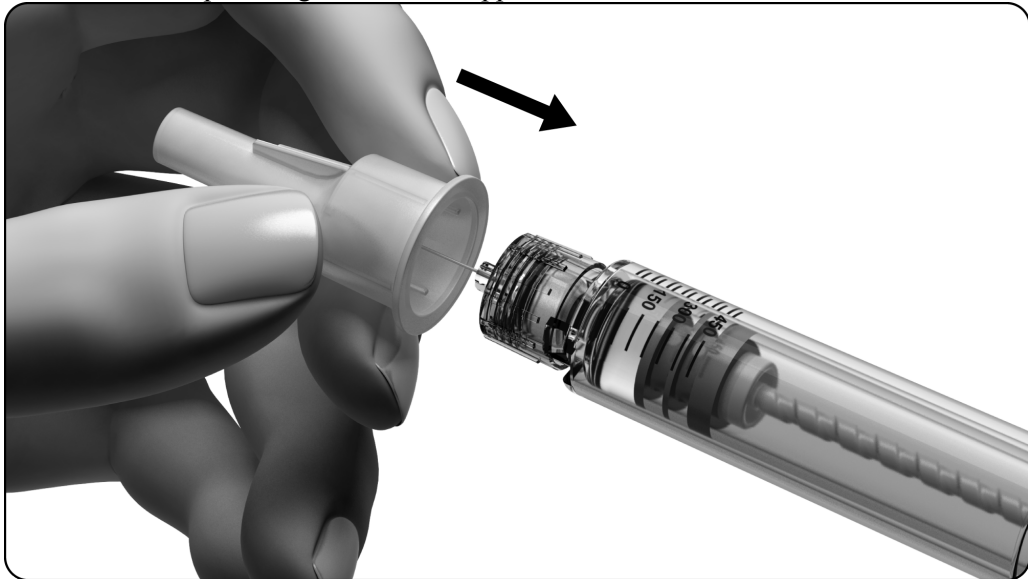
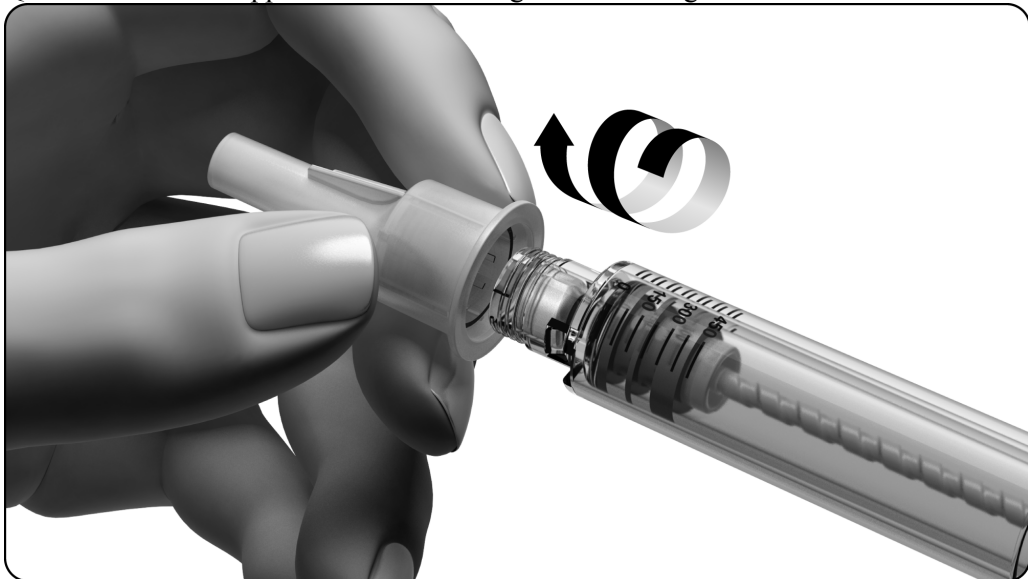
Accertarsi di aver effettuato una iniezione completa

- Controllare che il quadrante della dose indichi lo 0. Ciò conferma che la dose è stata somministrata completamente.

ATTENZIONE:

***Se il quadrante della dose indica un numero superiore allo 0, significa che la penna preriempita è vuota e che non è stata somministrata la dose completa**. Se ciò dovesse accadere procedere nel modo seguente:*

- *Il numero visualizzato sul **quadrante della dose** indica **la quantità mancante** di soluzione di Luveris necessaria per completare la dose. Questa è la dose da iniettare con una nuova penna preriempita.*
- *Per completare la dose, seguire la procedura indicata sopra, a partire da "2. Prima di iniziare a usare la penna preriempita" fino a "3. Come preparare una penna preriempita per l'iniezione". Una volta fatto ciò, impostare la dose sulla quantità mancante visualizzata sulla penna vuota appena finita e iniettare questa quantità con la nuova penna.*

Come togliere l'ago

- Togliere l'ago dopo ogni iniezione.
  - Tenere la penna preriempita saldamente in mano, afferrandola all'altezza del contenitore del serbatoio.
  - Con cautela, ricoprire l'ago con il suo cappuccio esterno.

  - Quindi afferrare il cappuccio esterno dell'ago e svitare l'ago.

  - Fare attenzione a non pungersi con l'ago
  - Non riutilizzare mai un ago usato. Non condividere mai gli aghi con altri.
  - Ora rimettere il cappuccio della penna sulla penna.
  - Gettare via l'ago in modo sicuro. Chiedere all'infermiere o al farmacista come smaltire gli aghi non più necessari.

ATTENZIONE:
Rimuovere sempre l'ago dalla penna preriempita prima di riposizionare il cappuccio sulla penna*.*
Non conservare mai la penna con l'ago ancora attaccato. Il cappuccio della penna non si può inserire bene su una penna preriempita con l'ago inserito.

Come conservare la penna preriempita

- Innanzitutto togliere l'ago e chiudere la penna con il suo cappuccio, come sopra descritto.
- Scrivere la data di primo utilizzo sull'etichetta adesiva fornita e attaccare la stessa sulla penna.
- Conservare la penna in frigorifero.
- E' preferibile reinserirla nella confezione originale. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Quando la penna è vuota, chieda al farmacista come liminarla.

Le presenti Istruzioni per l'uso sono state approvate l'ultima volta il: